

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom: Grundlegende Aspekte der Diagnose, Therapie und Nachsorge aus nuklearmedizinischer Sicht

Malle P, Kohlfürst S, Matschnig S, Sorschag M, Gomez-Segovia I

Gallowitsch HJ, Lind P

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (1), 11-18*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom: Grundlegende Aspekte der Diagnose, Therapie und Nachsorge aus nuklearmedizinischer Sicht

P. Malle, S. Kohlfürst, S. Matschnig, M. Sorschag, I. Gomez-Segovia, H. J. Gallowitsch, P. Lind

Kurzfassung: Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste Neoplasie der endokrinen Organe. Erfreulicherweise haben sowohl papilläre als auch follikuläre Karzinome bei rechtzeitiger Diagnosestellung eine äußerst günstige Prognose. Die Herausforderung in der Abklärung von Schilddrüsenknoten besteht darin, die zahlreichen gutartigen von den wenigen malignen zu unterscheiden. Sonographische Malignitätskriterien besitzen zwar eine hohe Spezifität, die Sensitivität ist allerdings relativ gering, sodass sowohl szintigraphische Methoden als auch die Ultraschall-gezielte Feinnadelpunktion im diagnostischen Work-up malignitätsverdächtiger Knoten regelhaft Anwendung finden. Im Unterschied zu anaplastischen oder medullären Karzinomen ist bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nach möglichst totaler Entfernung der Schilddrüse mit Ausnahme der Mikrokarzinome die ablative Radioiodtherapie eine Standardprozedur. Lediglich eine geringe Anzahl fortgeschrittener differen-

zierter Schilddrüsenkarzinome kann die Fähigkeit verlieren, ¹³¹I in einer für einen ausreichenden Therapieerfolg erforderlichen Menge zu akkumulieren. Allerdings befinden sich auch für diese Gruppe prognostisch ungünstiger Tumoren differente Therapien in klinischer Erprobung.

Schlüsselwörter: differenziertes Schilddrüsenkarzinom, Sonographie, Szintigraphie, Feinnadelpunktion, Radioiodablation, Therapie des fortgeschrittenen Schilddrüsenkarzinoms, Nachsorge

Abstract: Differentiated Thyroid Carcinoma: Basic Aspects of Diagnosis, Therapy, and Follow-up from a Nuclear-Medicine Perspective. Differentiated thyroid carcinoma is the most common neoplasm of the endocrine glands. Both papillary and follicular thyroid carcinoma have a favourable prognosis. The challenge in the diagnostic work-up of nodular goitre is to discriminate the few malignant from the majority of

benign nodules. Even though the specificity of ultrasound criteria for malignancy is high, the sensitivity is proven to be quite low. Thus, further scintigraphic techniques and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy are well-established in clinical routine. In contrast to anaplastic and medullary thyroid carcinoma, radioiodine remnant ablation is a standard procedure subsequent to surgery for patients with differentiated thyroid carcinoma > 1 cm. Only few advanced differentiated thyroid carcinomas may lose the ability to accumulate ¹³¹I, thus, radioiodine ablation may be ineffective in these cases. For this group of tumours with a worse prognosis, miscellaneous therapeutic strategies are undergoing clinical testing. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (1): 11–8.**

Key words: differentiated thyroid carcinoma, ultrasound, scintigraphy, fine-needle puncture, radioiodine ablation, therapy of advanced differentiated thyroid carcinoma, aftercare

■ Einleitung

Die Inzidenz des Schilddrüsenkarzinoms nahm in den vergangenen Jahren zu und betrug 2009 laut Statistik Austria 8,5/100.000 Einwohner, womit es die häufigste Neoplasie der endokrinen Organe ist. Bemerkenswert ist die ansteigende Häufigkeit des papillären Schilddrüsenkarzinoms, das mittlerweile > 2/3 aller Schilddrüsenmalignome ausmacht und damit den mit Abstand häufigsten epithelialen Tumor der Schilddrüse repräsentiert [1]. Neben dem papillären ist auch das follikuläre Karzinom den differenzierten Schilddrüsentumoren zuzurechnen (Tab. 1). Medulläre Karzinome, die aus den parafollikulären Zellen der Schilddrüse (C-Zellen) entstehen, ebenso wie undifferenzierte Schilddrüsenmalignome und weitere sehr seltene Tumorentitäten werden aufgrund der im Vergleich zu den differenzierten Karzinomen zum Teil völlig unterschiedlichen Eigenschaften sowie der unterschiedlichen Behandlungskonzepte in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Differenzierte Schilddrüsenkarzinome werden je nach Größe und Ausbreitung nach dem TNM-Staging-System 2009 (Tab. 2) klassifiziert [2]. Kleine Tumoren bleiben klinisch häufig unbemerkt und werden oft zufällig im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen detektiert. Erst ab einer gewissen Größe können Schilddrüsenkarzinome als derbe schmerzlose Knoten

ertastet werden. Symptome infolge der mechanischen Bedrängung (Globusgefühl, Schluckbeschwerden, Heiserkeit oder Stridor) treten beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom nur in sehr fortgeschrittenen Stadien auf. Eine zervikale Lymphadenopathie sollte Anlass zur weiteren Abklärung der Schilddrüse geben.

Die Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist äußerst günstig. Naturgemäß die besten Aussichten bei 10-Jahres-Überlebensraten von 100 % (papilläres Karzinom) bzw. 97 % (follikuläres Karzinom) haben Patienten mit lokal be-

Tabelle 1: Klassifikation von Schilddrüsentumoren. Mod. nach WHO 2004.

Epitheliale Tumoren

- Benigne
 - Follikuläres Adenom
 - Hyalinisierter trabekulärer Tumor
 - Andere
- Maligne
 - Karzinome mit Follikelzeldifferenzierung
 - Hoch differenzierte Karzinome
 - Papilläres Karzinom
 - Follikuläres bzw. oxyphiles follikuläres Karzinom
 - Wenig differenzierte Karzinome
 - Undifferenzierte (anaplastische) Karzinome
 - Karzinome mit C-Zell-Differenzierung
 - Gemischte Entitäten
 - Andere

Nicht-epitheliale Tumoren

- Maligne Lymphome
- Andere seltene Entitäten

Metastasen in der Schilddrüse

- Nicht klassifizierbare Tumoren
- Tumorähnliche Läsionen

Eingelangt am 22. Juli 2011; angenommen nach Revision am 31. Jänner 2012

Aus der Nuklearmedizin und speziellen Endokrinologie – PET/CT-Zentrum, Klinikum Klagenfurt

Korrespondenzadresse: Dr. med. Philipp Malle, Nuklearmedizin und spezielle Endokrinologie – PET/CT-Zentrum, Klinikum Klagenfurt, A-9020 Klagenfurt, Feschnigstraße 11; E-Mail: philipp.malle@kabeg.at

Tabelle 2: TNM-Stagingsystem 2009 (7. Auflage). Aus [2].

pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
pT0	Kein Hinweis auf Primärtumor
pT1a	Tumoren ≤ 1 cm (auf die Schilddrüse beschränkt)
pT1b	Tumoren > 1 cm und ≤ 2 cm (auf die Schilddrüse beschränkt)
pT2	Tumoren > 2 cm und ≤ 4 cm (auf die Schilddrüse beschränkt)
pT3*	Tumoren > 4 cm (auf die Schilddrüse beschränkt) oder Tumoren mit minimaler extrathyreoidaler Ausbreitung (d. h. Ausbreitung in den M. sternothyroideus oder in das perithyreoidale Weichgewebe)
pT4a	Tumoren mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüsenkapsel mit Invasion der folgenden Strukturen: subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus, N. laryngeus recurrens
pT4b	Tumoren mit Ausbreitung in die prävertebrale Fascie, Invasion der mediastinalen Gefäße oder Einschluss der A. carotis
m	Multifokale Tumoren
pN0	Kein Hinweis auf regionäre Lymphknotenmetastasen
pN1a	Regionale Lymphknotenmetastasen im Level VI (prä- und paratracheal, eingeschlossen präalaryngeale und Delphische Lymphknoten)
pN1b	Metastasen in anderen unilateralen, bilateralen oder kontralateralen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
cM0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

* TNM-Supplement 2003: pT3a: > 4 cm, beschränkt auf die Schilddrüse; pT3b: Tumoren mit geringer extrathyreoidaler Ausbreitung

Diagnose

Sonographie

Aufgrund der breiten Verfügbarkeit, geringen Kosten und hohen Aussagekraft bei geübten Untersuchern ist die Sonographie (Abb. 1) der Schilddrüse nach eingehender Anamnese sowie Erhebung des Inspektions- und Palpationsbefundes eines der hilfreichsten Diagnoseverfahren in der Abklärung von Schilddrüsenknoten [5]. Die sonographischen Malignitätskriterien umfassen die Echoarmut des Knotens, den Nachweis eines im Vergleich zur Knotenbreite ausgedehnten Tiefenwachstums, das extrathyreoidale Knotenwachstum, Mikroverkalkungen, das Fehlen eines Halo, den Nachweis einer unregelmäßigen oder unscharfen Randkonturierung sowie den Nachweis einer zentralen Hypervaskularisation.

Die genannten Kriterien sind zwar sehr spezifisch für Malignität, die Sensitivität ist allerdings gering. In einer multizentrischen retrospektiven Analyse wurden Sensitivität, Spezifität sowie negativer und positiver Vorhersagewert für den überproportional erhöhten Tiefendurchmesser (40 %/91,4 %/67,4 %/77,4 %), die spikuliert Begrenzung (48,3 %/91,8 %/70,7 %/81,3 %), die Hypoechogenität (41,4 %/92,2 %/68,1 %/79,7 %) und den Nachweis von Mikro- (44,2 %/90,8 %/68,8 %/77,9 %) und Makrokalzifizierungen (9,7 %/96,1 %/59,1 %/64,8 %) errechnet [6].

grenzten Tumoren [3], die 10-Jahres-Überlebensrate sinkt bei nachgewiesenen Fernmetastasen auf 81 % (papilläres Karzinom) bzw. 45 % (follikuläres Karzinom) [4]. Zudem sinkt die Prognose, wenn im Krankheitsverlauf entdifferenzierte Tumoranteile auftreten und Karzinomzellen somit die Fähigkeit verlieren, ¹³¹I in einer für einen ausreichenden Therapieerfolg erforderlichen Menge zu akkumulieren.

Ein Halo repräsentiert oft eine fibröse Pseudokapsel, der Eindruck eines hypoechogenen Randsaumes kann allerdings auch durch umgebend komprimiertes oder atrophes Schilddrüsengewebe oder eine den Knoten umrandende Ödemzone entstehen. Ein Halo gilt als benignes Zeichen, nichtsdestotrotz weisen bis zu 1/4 aller papillären Schilddrüsenkarzinome

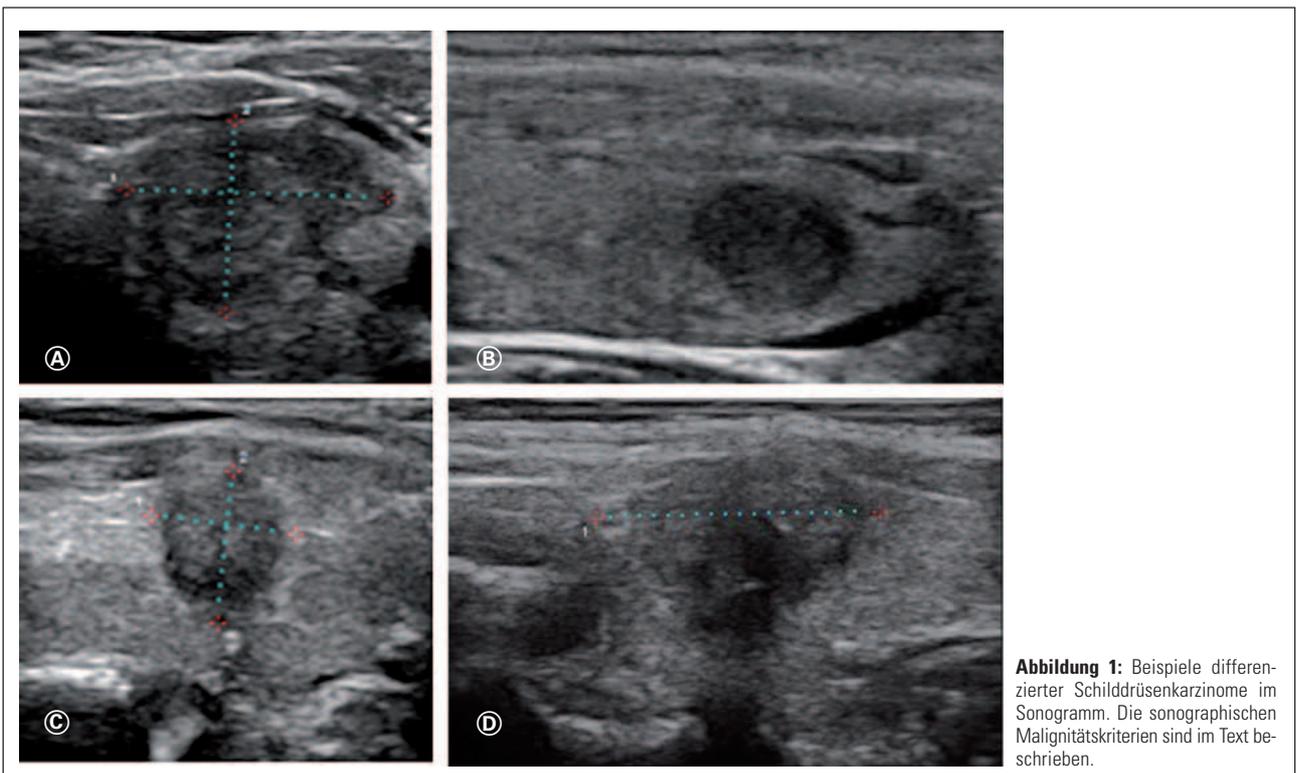


Abbildung 1: Beispiele differenzierter Schilddrüsenkarzinome im Sonogramm. Die sonographischen Malignitätskriterien sind im Text beschrieben.

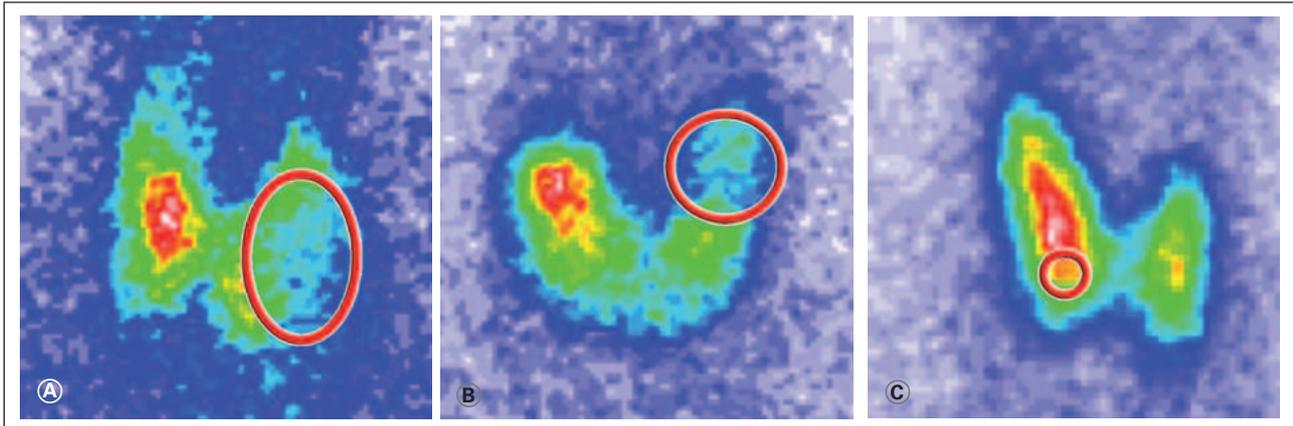


Abbildung 2: Szintigraphische Befunde maligner Schilddrüsentumoren. Erst ab einer gewissen Größe sind Malignome im ^{99m}Tc -Pertechnetat-Szintigramm als hypofunktionelle Knoten zu erkennen (A, B). Knoten $< 1\text{ cm}$ sind in den planaren Aufnahmen hinsichtlich ihrer endokrinen Aktivität häufig nicht suffizient zu beurteilen (C).

einen häufig nicht die gesamte Knotenzirkumferenz betreffenden hypoechogenen Randsaum auf [7].

Als in aller Regel benigne gelten vordergründig zystische Knoten. Allerdings schließen kleine zystische Areale in einem zum größten Teil soliden Knoten eine Malignität keinesfalls aus [7, 8].

Das Risiko für maligne Gewebeveränderungen ist insbesondere dann erhöht, wenn ≥ 2 der genannten sonographischen Malignitätskriterien vorliegen [9]. Zudem sollten Angaben aus der Anamnese (Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich oder Familienangehörige mit Schilddrüsenkarzinomen), das Alter (< 20 und > 60 Jahre) und Geschlecht (männlich) des Patienten ebenso wie der Nachweis einer zervikalen Lymphadenopathie Anlass geben, von einem entsprechend erhöhten Malignomrisiko auszugehen [10].

Szintigraphie

Aufgrund der nur geringen Sensitivität trotz zum Teil hoher Spezifität sonographischer Malignitätskriterien ist in aller Regel eine weiterführende präoperative Diagnostik vonnöten. In der klinischen Routine wird meist eine Szintigraphie unter Verwendung von ^{99m}Tc -Pertechnetat oder ^{123}I angeschlossen. Eine untergeordnete Rolle in der präoperativen Diagnostik spielen szintigraphische Methoden mit kationischen Komplexen wie ^{99m}Tc -Sestamibi oder ^{99m}Tc -Tetrofosmin [11]. Auch die Aussagekraft der ^{18}F -2-Fluordeoxyglukose- (^{18}F -FDG-) Positronen-Emissionstomographie (PET) ist in diesem Kontext limitiert.

Am planaren ^{99m}Tc -Pertechnetat-Szintigramm ist die Einschätzung der endokrinen Aktivität thyreoidaler Knoten häufig erst ab einer Knotengröße von $1,5\text{ cm}$ möglich [12] (Abb. 2). Die Malignitätswahrscheinlichkeit eines hypofunktionellen (kalten) Knotens liegt bei $3\text{--}5\%$ in Jodmangelländern und bei nahezu 10% in ausreichend mit Jod versorgten Gebieten [13].

Feinnadelpunktion

Die Feinnadelpunktion ist ein weiterer sinnvoller Diagnose-schritt in der Abklärung malignitätsverdächtiger Knoten. Die Durchführung der Feinnadelpunktion unter Ultraschallkontrolle hilft, die Rate an inkonklusiven und falsch-negati-

ven zytologischen Ergebnissen zu reduzieren [14]. Bei geübten Untersuchern werden adäquat beurteilbare Punktate in etwa 95% der Fälle erzielt [15], der Prozentsatz für zystische Knoten liegt naturgemäß niedriger [16]. Lediglich follikuläre Schilddrüsenkarzinome sind punktionszytologisch nicht sicher klassifizierbar. Das follikuläre Adenom ist vom follikulären Karzinom zytologisch nicht sicher zu unterscheiden. Die zytologische Diagnose einer „follikulären Neoplasie“ erfordert somit zumeist die histologische Knotenabklärung.

Der gemeinsamen Guideline der European Thyroid Association (ETA), American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) und Associazione Medici Endocrinologi (AME) [9] zufolge ergibt sich die Indikation zur Durchführung einer Feinnadelpunktion bei:

- soliden echoarmen Knoten $> 1\text{ cm}$,
- Knoten $< 1\text{ cm}$ und Vorhandensein sonographischer Malignitätskriterien,
- Knoten beliebiger Größe mit extrathyreoidalem Wachstum,
- Knoten beliebiger Größe und Nachweis pathologischer Halslymphknoten und
- Knoten beliebiger Größe, wenn in der Anamnese eine Vorbestrahlung in der Kindheit oder Jugend im Halsbereich zu erheben ist, bereits eine Operation aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms erfolgte oder eine positive Malignomanamnese bei Verwandten ersten Grades vorliegt.

■ Therapie

Die leitliniengerechte Therapie ist mitunter ein Faktor für die gute Prognose des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms. Im Falle eines klinischen oder punktionszytologischen Malignomverdachts sollte möglichst in einem endokrinchirurgischen Zentrum nach intraoperativer Gefrierschnittdiagnostik und Bestätigung der Malignität durch den Pathologen regelhaft die vollständige Entfernung der Schilddrüse sowie der Lymphknoten beider zervikozentraler Kompartimente bei sonst unauffälliger präoperativer Sonographie der lateralen Kompartimente erfolgen. Die Radioiodablation wird rund 4 Wochen oder im Falle einer exogenen TSH-Stimulation auch früher nach der Operation durchgeführt. Sie kann aus Gründen des Strahlenschutzes nur in spezialisierten Zentren mit einer Therapiestation für offene Radionuklide erfolgen. Die Verab-

reichung von ^{131}I erfolgt üblicherweise peroral (einmalige Gabe einer Radioiodkapsel).

Indikation zur Radioiodablation

Die Indikation zur Radioiodablation wird bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen grundsätzlich ab einer Primärtumorgroße > 1 cm gestellt [17], in Einzelfällen kann auch schon bei Mikrokarzinomen (Tumoren < 1 cm) und Vorhandensein prognostisch ungünstiger Faktoren (histologisch aggressive Subtypen, Multifokalität, Nähe des Tumors zur Schilddrüsenkapsel, Familiarität, perkutane Vorbestrahlung der Halsweichteile, gegebenenfalls molekularbiologische Marker) eine ^{131}I -Restelimination in Erwägung gezogen werden. Im europäischen Konsens zum Management von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen [18] wird festgehalten, dass kein Benefit zu erwarten und damit keine Indikation zur Durchführung der Radioiodablation zu stellen ist, wenn unifokale Mikrokarzinome mit günstiger Histologie, ohne extrathyreoidale Ausbreitung und ohne lymphogene Metastasierung detektiert werden. Ohnehin erfolgt bei okkulten Mikrokarzinomen nicht regelhaft die komplette chirurgische Entfernung der Schilddrüse und ein größerer Schilddrüsenrest macht eine Radioiodablation erst gar nicht möglich. Jedenfalls wird im eben zitierten Konsensus-Statement [18] der Einsatz der Radioiodtherapie zur Senkung des Rezidivrisikos bei Hochrisikokarzinomen (Tumoren mit extrathyreoidaler Ausbreitung, Vorliegen von lymphogenen oder Fernmetastasen und Tumoren mit hohem Rezidivrisiko) ebenso wie bei inkompletter Tumorresektion empfohlen.

Aufgrund der fehlenden Iodretention ergibt sich beim anaplastischen und medullären Schilddrüsenkarzinom keine Indikation zur Radioiodtherapie, womit die rechtzeitige chirurgische Sanierung dieser Tumoren aufgrund der häufig erfolglosen Behandlungsalternativen einen herausragenden Stellenwert besitzt. Auch onkozytäre (papilläre oder follikuläre) Schilddrüsenkarzinome speichern häufig kein oder unzureichend radioaktives Iod.

Ziele der Radioiodablation

1. Mikroskopische Tumorreste können durch hohe ^{131}I -Aktivität zerstört werden, womit die Rezidivrate differenzierter Schilddrüsenkarzinome gesenkt werden kann [19–22].
2. Die Zerstörung von postoperativ verbliebenem thyreoidalem Gewebe erleichtert die frühzeitige Detektion von Tumorrezidiven in der Nachsorge mittels (stimulierter) Thyreoglobulin- (Tg-) Messung und ^{131}I -Ganzkörperzintigraphie [18].
3. Eine hohe ^{131}I -Aktivität ermöglicht 2–5 Tage nach deren Applikation die Durchführung einer posttherapeutischen Ganzkörperzintigraphie mit hoher Sensitivität zur Detektion von Tumorresten und Metastasen [18].

Patientenvorbereitung

Entscheidend für das Gelingen einer Radioiodablation ist die Menge an Radioaktivität, die durch den TSH-abhängigen Na-Iod-Symporter in Restschilddrüsen- oder Karzinomzellen gelangt. Eine ausreichende Höhe und Dauer der TSH-Stimulation ist demnach grundlegende Voraussetzung für den Therapieerfolg. Zumeist wird ein TSH-Wert > 30 mU/l als ausrei-

chend erachtet [23]. Durch den Verzicht auf eine postoperative Hormonsubstitution wird diese Voraussetzung zwar meist innerhalb weniger Wochen erfüllt, doch werden dadurch nicht selten die typischen hypothyreoten Beschwerden provoziert. Um diesen protrahierten Hormonverzicht zu umgehen, kann die Radioiodablation bei Karzinomen mit niedrigem Risiko auch schon eher nach der chirurgischen Thyreoidektomie und damit unter noch annähernd euthyreoten Bedingungen erfolgen, und zwar durch eine exogene TSH-Stimulation mittels intramuskulärer Injektion von rekombinantem humanem TSH (Thyrogen[®], Genzyme Corp., Cambridge, MA).

In der randomisierten prospektiven Multicenter-Studie von Pacini et al. [24] konnte bereits 2006 nachgewiesen werden, dass der Erfolg einer Ablation 8 Monate nach der Radioiodtherapie (Tg-Spiegel < 2 ng/ml, ^{131}I -Uptake $< 0,1$ %) unter Verwendung einer Standardaktivität von 3,7 GBq ^{131}I sowohl unter endogener als auch exogener TSH-Stimulation vergleichbar ist. Gleichzeitig konnte allerdings gezeigt werden, dass die Lebensqualität im Falle der exogenen TSH-Stimulation im Vergleich zum protrahierten Substitutionsverzicht deutlich höher und zudem die Ausprägung der hypothyreoten Beschwerden deutlich geringer ist.

Auch aus strahlenhygienischer Sicht ist der Einsatz von rekombinantem humanem TSH zu favorisieren. Die renale Clearance radioaktiven Jods ist im Falle einer exogenen TSH-Stimulation und damit unter faktisch euthyreoten Bedingungen naturgemäß besser als im Rahmen einer manifesten Hypothyreose infolge des Hormonverzichts, was die Strahlenexposition des Restkörpers um > 30 % reduziert und somit zu einer Verminderung der Nebenwirkungen beitragen kann [25, 26]. Tatsächlich zeigten in einer Studie von Rosário et al. [27] 44 % der Männer und 7,7 % der Frauen nach exogener, hingegen 89 % bzw. 20 % nach endogener TSH-Stimulation erhöhte FSH-Spiegel. Auch hämatologische Veränderungen traten unter rekombinantem humanem TSH seltener auf als unter manifest hypothyreoten Bedingungen (7 % vs. 21,4 %).

Prätherapeutisches Imaging

Die Größe postoperativ verbliebener Schilddrüsen- oder Karzinomreste kann durch die prätherapeutische Gabe geringer ^{131}I -Aktivitäten (< 100 MBq ^{131}I) und die Quantifizierung des 24 Stunden später gemessenen ^{131}I -Uptakes abgeschätzt werden. Ein 24-Stunden-Uptake > 10 –20 % deutet auf einen größeren Rest hin und kann eine Komplettierungsoperation erforderlich machen, um schwerwiegende aktinische Thyreoiditiden im Rahmen der ablativen Radioiodtherapie zu verhindern. Alternativen zur Abschätzung der Restschilddrüsengröße umfassen die Szintigraphie mit ^{123}I sowie zunehmend auch die PET mit ^{124}I .

Dosiskonzepte zur Radioiodablation

Grundsätzlich kann die zu verabreichende Aktivität mittels dosimetrischer Verfahren individuell abgeschätzt werden [28]. Häufig werden allerdings fixe Standardaktivitäten zwischen 1,1 und 3,7 GBq ^{131}I (bei Hochrisikokonstellationen in einigen europäischen Zentren bis zu 7,4 GBq ^{131}I) verabreicht [29]. Dabei richtet sich die Höhe der Aktivität nach der individuellen Jodversorgung, dem jeweiligen Tumorstadium sowie histologischen Kriterien. Der grundsätzlich höheren Ablation

tionswahrscheinlichkeit bei höheren Aktivitäten steht naturgemäß die höhere Strahlenexposition des Restkörpers gegenüber.

Posttherapeutisches Imaging

Physikalische Eigenschaften von ^{131}I ermöglichen 2–5 Tage nach Applikation der Radioiodkapsel die Durchführung einer posttherapeutischen Ganzkörperszintigraphie, in der Restschilddrüsenanteile sowie iodavide Tumorateile zur Darstellung gebracht werden. Aufgrund der bei der Radioiodablation verwendeten hohen ^{131}I -Aktivitäten ist die Sensitivität dieses posttherapeutischen Imagings weit höher als die Sensitivität von in der Nachsorge zur Anwendung kommenden diagnostischen Ganzkörperszintigraphien unter Verwendung deutlich niedrigerer ^{131}I -Aktivitäten [30].

Nicht unerwähnt bleiben sollte, dass neben der planaren Ganzkörperszintigraphie vermehrt auch tomographische Imagingverfahren zum Einsatz kommen. Insbesondere kombinierte SPECT- (Single Photon Emission Computed Tomography-)/CT-Geräte können infolge der simultanen Akquirierung funktioneller und anatomischer Gegebenheiten entscheidende Informationen für den Kliniker bereitstellen. Kohlfürst et al. [31] konnten nachweisen, dass sich durch den Einsatz der SPECT/CT eine Änderung des N- bzw. M-Status im Vergleich zu den planaren Aufnahmen in 36,4 % bzw. 21,1 % und eine Änderung des Patientenmanagements in 24,4 % der Fälle ergibt.

Kontraindikationen

Eine Radioiodablation ist jedenfalls kontraindiziert während der Gravidität und Stillperiode. In den „Procedure Guidelines for Radioiodine Therapy of Differentiated Thyroid Cancer“ (Version 3) der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP) [17] werden zusätzlich die nachfolgend angeführten (relativen) Kontraindikationen genannt, die sich faktisch erst bei wiederholten Anwendungen höherer therapeutischer Aktivitäten ergeben können:

- Hochgradige Knochenmarkdepression
- Erhebliche Einschränkung der Lungenfunktion bei zu erwartender pulmonaler Iodretention
- Erhebliche Xerostomie bei nachgewiesener Funktionseinschränkung der Speicheldrüsen
- Symptomatische spinale oder zerebrale Metastasen (Gefahr progredienter Kompressionssymptome)

Nebenwirkungen

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes können passagere Ereignisse beobachtet werden, wie Schwellungen der Restschilddrüse, Entzündungen der Speicheldrüsen oder des Magens. Chronische Nebenwirkungen treten zumeist erst nach wiederholten Radioiodtherapien und hohen kumulativen Gesamtdosen auf [29]. Hierzu zählt insbesondere die Xerostomie infolge einer chronischen Speicheldrüsenentzündung. Auch eine Knochenmarkdepression tritt fast ausschließlich nach wiederholten Radioiodtherapien auf. Die Knochenmarkdosis wird allerdings nicht nur von der ^{131}I -Aktivität, sondern auch der Nierenfunktion entscheidend beeinflusst [17]. Im Falle wiederholter Therapien iodavider pulmonaler Metastasen muss zudem die Nebenwirkung einer Lungen-

fibrose mit erheblichen Einschränkungen der Lungenfunktion ins Kalkül gezogen werden.

Nach der Radioiodablation wird gebärfähigen Frauen eine Kontrazeption für 6–12 Monate angeraten. Die Empfehlung bei männlichen Patienten, innerhalb der ersten 4 Monate nach Radioiodtherapie eine Zeugung zu vermeiden, richtet sich nach dem Lebenszyklus der Spermatozoen [29]. Im Falle einer hohen akkumulierten ^{131}I -Gesamtaktivität ($> 15 \text{ GBq } ^{131}\text{I}$) sollte mit dem Patienten die Möglichkeit einer Spermakryokonservierung besprochen werden [29].

■ Hormonersatztherapie

Unmittelbar nach erfolgter Radioiodablation wird bei allen Patienten eine Schilddrüsenhormonersatztherapie eingeleitet. Bei Hochrisikokarzinomen wird in den ersten Jahren nach der Diagnosestellung die tägliche Dosis an Schilddrüsenhormonen so gewählt, dass eine möglichst vollständige TSH-Suppression (0,05–0,1 mU/l) erreicht wird, um so das TSH-abhängige Wachstum von möglicherweise verbliebenen Resttumorzellen zu unterdrücken [32, 33]. Eine TSH-Suppression ist aus diesem Grund auch bei Patienten mit persistierender Tumorerkrankung und solchen, die trotz erfolgter Radioiodablation einen weiterhin nachweisbaren Tg-Spiegel aufweisen, anzustreben [18]. Allerdings muss gerade bei älteren und komorbiden Patienten bei einer iatrogenen latenten Hyperthyreose auch das Risiko von kardialen Nebenwirkungen sowie der ungünstige Einfluss auf den Knochenstoffwechsel mit ins Kalkül gezogen werden. Bei Karzinomen mit niedrigem Risiko wird eine geringere Hormondosierung mit einem niedrig-normalen bTSH-Zielwert (0,5–1 mU/l) als ausreichend erachtet [34].

■ Nachsorge

Konsequente Nachsorgeuntersuchungen ermöglichen die rechtzeitige Detektion von Rezidivtumoren, lymphogenen oder Fernmetastasen und sollten lebenslang erfolgen. In Tabelle 3 ist das von der Arbeitsgruppe Schilddrüse und Endokrinologie der Österreichischen Gesellschaft für Nuklearmedizin empfohlene Nachsorgeschema für Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom angeführt [35]. Basis der Nachsorge bilden die zu jedem Kontrollzeitpunkt durchgeführte Sonographie der Halsweichteile, die Schilddrüsenfunktionsbestimmung unter Thyroxin-Medikation und die Thyreoglobulinbestimmung. Als Standardprozedur gelten zudem die diagnostische ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie und Thyreoglobulinbestimmung nach vorangegangener exogener Stimulation 6 Monate nach erfolgter Radioiodablation.

Eher in Einzelfällen und hier zumeist nur bei suszeptiertem metastatischem Tumorgeschehen können weitere konventionelle nuklearmedizinische Verfahren zur Anwendung kommen. Neben $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP-Knochenganzkörperszintigraphien zur Detektion osteoblastischer Knochenmetastasen werden gelegentlich auch $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin- oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi-Ganzkörperszintigraphien unter Beibehaltung der Schilddrüsenhormonsubstitution durchgeführt. Auch ohne TSH-Erhöhung werden diese kationischen Komplexe in Rezidiven und Metastasen angereichert. Lind et al. [36] konnten zeigen,

Tabelle 3: Nachsorgeprotokoll für Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Mod. nach [35].

Kontrolltermin (Monate nach erfolgter Radioiodablation)	1 (3)	2 (6)	3 (12)	4 (18)	5 (24)	6 (30)	7 (36)	8 (42)	9 (48)	10 (54)	11 (60)	12 (72)	13 (84)	14 (96)	15 (108)	16 (120)
fT4/TSH	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Tg	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Sonographie	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Diagnostische ¹³¹ I-Ganzkörperzintigraphie			×											×		

* Nur bei Hochrisikokarzinomen; Fakultativ ¹⁸F-FDG-PET/CT, ^{99m}Tc-MDP-Knochenszintigraphie, MRT, CT

dass sämtliche iodpositive und immerhin 74 % der iodnegativen Metastasen im ^{99m}Tc-Tetrofosmin-Ganzkörperzintigramm visualisiert werden konnten.

Zum Nachweis von entdifferenzierten Tumorherden, die die Fähigkeit der Iodakkumulation verlieren und sich somit dem Nachweis im ¹³¹I-Ganzkörperzintigramm entziehen, ist die ¹⁸F-FDG-PET die Methode der Wahl. Solche Metastasen zeigen üblicherweise eine inadäquat hohe Proliferationsrate und einen erhöhten Energiestoffwechsel, den sie durch eine gesteigerte glykolytische Aktivität kompensieren. Hierzu nehmen sie vermehrt Glukose und demnach auch das ¹⁸F-markierte Glukoseanalogon FDG auf. Insbesondere dann, wenn trotz erhöhtem gemessenem Tg-Spiegel keine pathologische ¹³¹I-Akkumulation in der posttherapeutischen Ganzkörperzintigraphie detektiert werden kann oder der gemessene Tg-Spiegel im Vergleich zu einer nur diskreten ¹³¹I-Speicherintensität auffallend hoch scheint, sollte die ¹⁸F-FDG-PET zur Komplettierung des Stagings Anwendung finden [13] (Abb. 3). Zwar wird die ¹⁸F-FDG PET in der Routine häufig unter laufender Schilddrüsenhormonsubstitution durchgeführt, die Sensitivität der Methodik ist allerdings nach Stimulation mit rekombinantem humanem TSH höher [37]. Durch die kombi-

nieren PET/CT-Geräte können funktionelle und morphologische Ergebnisse in einem Untersuchungsgang akquiriert werden, wodurch die Aussagekraft der Methodik weiter steigt.

■ Therapieoptionen beim fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom

Fortgeschrittene Schilddrüsenkarzinome können die Fähigkeit verlieren, ¹³¹I in einer für einen ausreichenden Therapieerfolg erforderlichen Menge zu akkumulieren. Für diese Gruppe prognostisch ungünstiger Tumoren können Multityrosinkinasehemmer im Rahmen klinischer Studien zum Einsatz kommen. Ergebnisse liegen unter anderem für Sorafenib vor, einen Multityrosinkinasehemmer mit blockierendem Effekt auf die Raf- sowie VEGF-Signalkaskade. Je nach Studie wurde ein partielles Ansprechen in 15–32 % und eine Stabilisierung der Erkrankung in 33–68 % der Fälle beobachtet [38–40]. Auch andere Multityrosinkinasehemmer, wie Motesanib, Sunitinib oder Axitinib, finden in klinischen Studien Anwendung [41–43].

Zudem existieren Anstrengungen zum Einsatz von Thalidomid beim fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom, wobei ein

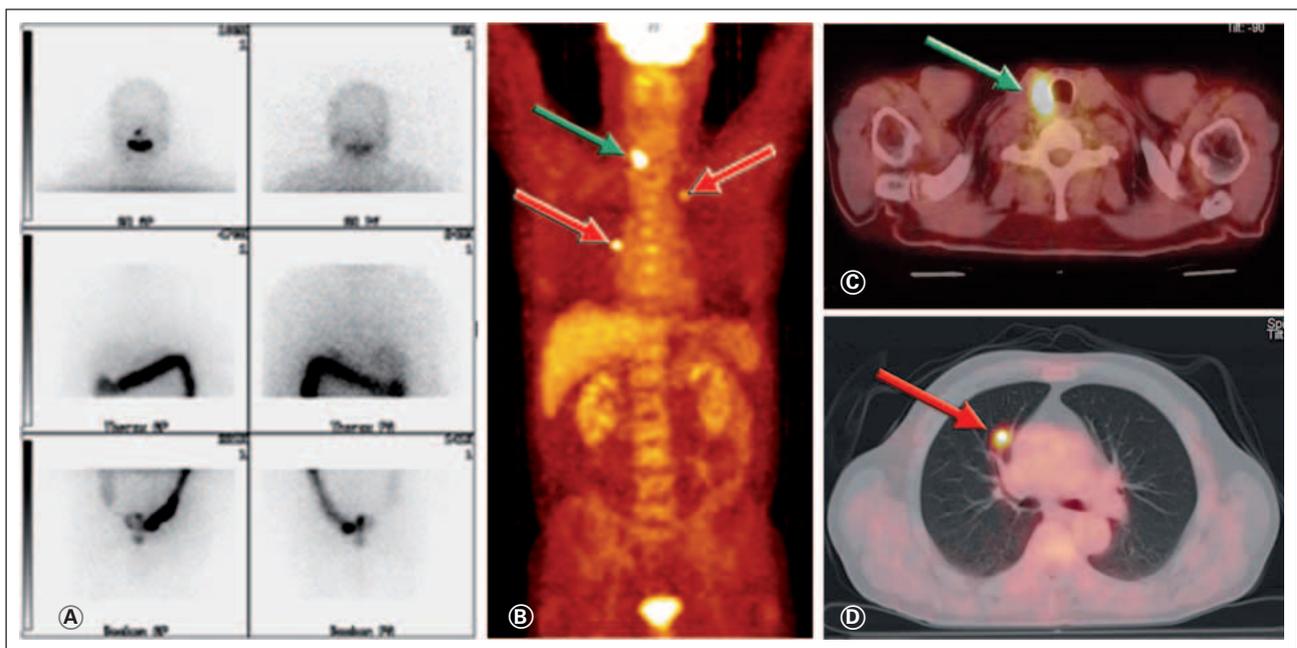


Abbildung 3: Trotz unauffälliger posttherapeutischer ¹³¹I-Ganzkörperzintigraphie (A) konnten mit der ¹⁸F-FDG-PET/CT (B–D) bei einem 72-jährigen Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Schilddrüsenkarzinom und ansteigendem Thyreoglobulin sowohl ein Lokalrezidiv (grüner Pfeil) als auch pulmonale Metastasen (rote Pfeile) nachgewiesen werden.

partielles Ansprechen bei 18 % und eine Stabilisierung der Erkrankung bei 32 % der Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom beobachtet wurde [44]. Auch Chemotherapien, zumeist die Kombinationen Pemetrexed/Enzastaurin und Pemetrexed/Paclitaxel, können bei Patienten mit fortgeschrittenem Schilddrüsenkarzinom und ausbleibenden Behandlungsalternativen Anwendung finden [45].

Ein weiterer Therapieansatz bezieht sich auf die Redifferenzierung von fortgeschrittenen Tumoren und die Wiedererlangung der Fähigkeit zur Iodaufnahme in Karzinomzellen. Neben Retinsäure wurden auch Bexaroten (Agonist am Retinoid-X-Rezeptor) und Rosiglitazon (Agonist am Peroxisom-Proliferator-Aktivierten Rezeptor γ) getestet, bahnbrechende Ergebnisse blieben zugegebenermaßen weitgehend aus [45].

Durch die Entwicklung von mit Betastrahlern wie ^{90}Y oder ^{177}Lu gekoppelten Somatostatin-Analoga existiert bei fortgeschrittenem Tumorgeschehen und nachgewiesener Somatostatin-Rezeptorexpression ausreichender Dichte zudem die Möglichkeit einer gezielten systemischen Radionuklidtherapie. In einer Studie von Iten et al. [46] zeigten 29 % der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie mit ^{90}Y -DOTATOC und nachfolgend einen signifikanten Tg-Abfall.

■ Zusammenfassung

Die Herausforderung in der Abklärung von Schilddrüsenknoten besteht darin, die zahlreichen gutartigen von den wenigen malignen zu unterscheiden. Sonographische Malignitätskriterien besitzen zwar eine hohe Spezifität, die Sensitivität ist allerdings gering, sodass weitere diagnostische Maßnahmen in der Abklärung malignitätsverdächtiger Knoten nötig sind. Szintigraphische Methoden erlauben die Überprüfung der endokrinen Aktivität thyreoidaler Knoten, von entscheidender Bedeutung im diagnostischen Work-up ist zudem die Ultraschall-gezielte Feinnadelpunktion.

Im Unterschied zu anaplastischen oder medullären Karzinomen nehmen differenzierte Schilddrüsenkarzinome ^{131}I in einer therapeutisch nutzbaren Menge auf, sodass bei Karzinomen > 1 cm nach erfolgter chirurgischer Thyreoidektomie eine ablative Radioiodtherapie angeschlossen werden sollte. Konsequente Nachkontrollen implizieren neben sonographischen und laborchemischen Untersuchungen auch spezielle nuklearmedizinische Verfahren, die die rechtzeitige Detektion von Rezidivtumoren, lymphogenen oder Fernmetastasen ermöglichen.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Erfreulicherweise hat das differenzierte Schilddrüsenkarzinom eine äußerst günstige Prognose. Verantwortlich hierfür sind die rechtzeitige Erkennung eines malignen Schilddrüsenknotens mittels Sonographie, Szintigraphie sowie Feinnadelpunktion und zudem das standardisierte therapeutische Vorgehen, welches regelhaft die vollständige operative Entfernung der Schilddrüse sowie der Lymphknoten beider zervikozentralen Kompartimente und, mit Ausnahme der Mikrokarzinome, die nachfolgende ablative Radioiodtherapie umfasst.

Literatur:

- Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, et al. Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984–2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid* 2004; 14: 277–86.
- Sobin LJ, Gospodarowicz MK, Wittekind C. UICC TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Wiley-Liss, New York, 2009.
- Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973–1991. *Cancer* 1997; 79: 564–73.
- Riemann B, Krämer JA, Schober O. Long-term prognosis of differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin* 2010; 33: 249–56.
- Malle P, Kohlfürst S, Igerc I, et al. Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms: Von Biomarkern zur molekularen Bildgebung. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2010; 3: 6–12.
- Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al.; Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro and Head and Neck Radiology. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247: 762–70.
- Chan BK, Desser TS, McDougall IR, et al. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2003; 22:1083–90.
- Watters DA, Ahuja AT, Evans RM, et al. Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *Am J Surg* 1992; 164:654–7.
- Gharib H, Papini E, Paschke R, et al.; AAACE/AME/ETA Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2010; 16 (Suppl 1): 1–43.
- Nagele W, Nagele J. Aktueller Stand der B-Bild-Schilddrüsenultraschographie. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2009; 2: 7–14.
- Lind P. Multi-tracer imaging of thyroid nodules: is there a role in the preoperative assessment of nodular goiter? *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 795–7.
- Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, et al. Scintigraphic and ultrasonographic appearance in different tumor stages of thyroid carcinoma. *Acta Med Austriaca* 2000; 27: 32–5.
- Lind P, Igerc I, Kohlfürst S. Diagnosis, treatment and follow-up in the case of differentiated thyroid cancer. *Wien Med Wochenschr* 2005; 155: 429–35.
- Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, et al. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8: 15–21.
- Rorive S, D'Haene N, Fossion C, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of thyroid nodules: stratification of malignancy risk using follicular proliferation grading, clinical and ultrasonographic features. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 1107–15.
- Rosen IB, Wallace C, Strawbridge HG, et al. Reevaluation of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. *Surgery* 1981; 90: 747–56.
- Dietlein M, Dressler J, Eschner W, et al.; Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin; Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik. Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3). *Nuklearmedizin* 2007; 46: 213–9.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al.; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 787–803.
- Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714–20.
- Mazzaferrri EL, Jhiang SM. Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1995; 106: 151–68.
- Taylor T, Specker B, Robbins J, et al. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hürthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1998; 129: 622–7.
- Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, et al. Post-surgical use of radioiodine (^{131}I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 651–9.
- Ambrosetti MC, Colato C, Dardano A, et al. Radioiodine ablation: when and how. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 473–81.
- Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 926–32.
- Luster M, Sherman SI, Skarulis MC, et al. Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1371–7.

26. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *J Nucl Med* 2006; 47: 648–54.
27. Rosário PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with ¹³¹I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med* 2008; 49: 1776–82.
28. Lassmann M, Hänscheid H, Verburg FA, et al. The use of dosimetry in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55: 107–15.
29. Dietlein M, Kobe C, Luster M. Differentiated thyroid cancer: new concept of radioiodine ablation. *Nuklearmedizin* 2010; 33: 203–13.
30. Lind P. ¹³¹I whole body scintigraphy in thyroid cancer patients. *Q J Nucl Med* 1999; 43: 188–94.
31. Kohlfürst S, Igerc I, Lobnig M, et al. Posttherapeutic (¹³¹I) SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 886–93.
32. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8: 737–44.
33. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002; 34: 554–64.
34. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 105–12.
35. Buchinger W, Becherer A, Dam K, et al. Vorschlag zur Nachsorge des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms der Arbeitsgruppe Schilddrüse und Endokrinologie der Österreichischen Gesellschaft für Nuklearmedizin. <http://www.ogn.at/downloads/nachsorge-des-differenziertenkarzinoms.pdf> [gesehen 18.01.2012].
36. Lind P, Gallowitsch HJ, Langsteiger W, et al. Technetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38: 348–52.
37. Petrich T, Börner AR, Weckesser E, et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer patients using rhTSH—preliminary results. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 7–14.
38. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4714–9.
39. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1675–84.
40. Hoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 923–31.
41. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4708–13.
42. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5260–8.
43. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al.; Motesanib Thyroid Cancer Study Group. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 31–42.
44. Ain KB, Lee C, Williams KD. Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas. *Thyroid* 2007; 17: 663–70.
45. Kreissl MC, Fassnacht M. New molecular targeted therapies in advanced differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin* 2010; 33: 242–8.
46. Iten F, Müller B, Schindler C, et al. [⁹⁰Y]trium-DOTA]-TOC response is associated with survival benefit in iodine-refractory thyroid cancer: long-term results of a phase 2 clinical trial. *Cancer* 2009; 115: 2052–62.

Dr. Philipp Malle

Geboren 1984. 2002–2008 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz. Seit 2009 Assistenzarzt an der Abteilung für Nuklearmedizin und spezielle Endokrinologie, PET/CT-Zentrum, Klinikum Klagenfurt.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)